

تأثیر افزودن استروئید خوراکی به آنتی بیوتیک در درمان

اثیت مدیای مزمن همراه با افیوژن

دکتر هوشنگ گرامی متین* - دکتر عبدالرسول سبحانی** - دکتر کبیری***

* استادیار گروه گوش، گلو، بینی و سر و گردن دانشگاه علوم پزشکی گیلان

** دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

*** دستیار گوش، گلو، بینی و سر و گردن بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) رشت

چکیده

مقدمه: اثیت مدیای مزمن همراه با افیوژن (COME) یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در زمینه گوش و حلق و بینی می‌باشد. مطالعات زیادی در حال انجام می‌باشد تا بتوان درمان دارویی را جایگزین درمان‌های جراحی کرد. استروئیدهای خوراکی از مهم‌ترین داروهایی هستند که به همین منظور تحت مطالعه می‌باشند. هدف: هدف از این مطالعه نیز بررسی بیشتر تأثیر افزودن استروئید خوراکی به آنتی بیوتیک در درمان اثیت مدیای مزمن همراه با افیوژن است. مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کار آزمائی بالینی شاهددار دو سوکور انجام شد. هشتاد بیمار ۱۰-۴ ساله که در تمپانومتري هر دو گوش آنها منحنی نوع B ثبت شده بود، به دو گروه تقسیم شدند به ۴۰ بیمار تنها آموکسی سیلین داده شد (گروه اول) و به ۴۰ بیمار دیگر آموکسی سیلین همراه با پردنیزولون داده شد (گروه دوم) و بعد از دو هفته مجدداً تمپانومتري انجام شد. در صورت وجود منحنی نوع A در هر دو گوش، بهبود و در غیر این صورت عدم بهبود اطلاق شد. نتایج: در گروه اول تنها ۲ نفر از ۴۰ نفر (۵٪) بهبود یافتند در حالی که در گروه دوم ۱۱ نفر از ۴۰ نفر (۲۷/۵٪) بهبود نشان دادند. از نظر آماری اختلاف معنی دار ($P=0/013$) و میزان بهبود در گروه دوم به مراتب بهتر بود. نتیجه‌گیری: افزودن استروئید به آنتی بیوتیک بیشتر از آنتی بیوتیک تنها در درمان COME مؤثر می‌باشد. با توجه به عوارض بالقوه‌ی استروئیدها، تا زمانی که مطالعات بیشتر در این زمینه انجام نشده است، استفاده معمول از آنها توصیه نمی‌شود.

کلید واژه ها: آنتی بیوتیکها/ استروئیدها/ التهاب گوش میانی همراه با ترشح/ اندازه گیری مقاومت امواج صوتی

مقدمه

تعدادی از آنها دچار عوارض این بیماری می‌شوند. مهم‌ترین عوارض این بیماری اختلال در تکامل گفتاری و شناختی، افت تحصیلی به علت کاهش شنوایی، اسکروز پرده صماخ، نکروز استخوانچه‌ای و کلسیاتوم می‌باشد (۳). درمان‌هایی که برای COME انجام می‌شود شامل درمان‌های دارویی و جراحی می‌باشد. درمان‌های جراحی شامل آدنوتیدکتومی و گذاشتن VT (Ventilation Tube) است ولی در صورت شکست درمان دارویی انجام می‌شود (۳).

اثیت مدیا همراه با افیوژن، (OME) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کودکان می‌باشد که به علت اختلال در عملکرد لوله استاش ایجاد می‌شود (۱). بیش از ۹۰٪ کودکان تا سن مدرسه حداقل یکبار به این بیماری گرفتار می‌شوند (۲). هنگامی که OME بیش از سه ماه طول می‌کشد به آن اثیت مدیای مزمن همراه با افیوژن (COME) گفته می‌شود. این حالت در ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود. اگر چه تعداد زیادی از این بیماران تا سن ۱۰ سالگی خود بخود بهبود می‌یابند ولی

در مطالعه Podoshin و همکارانش (۱۹۹۵) که بر ۱۲۲ کودک مبتلا به COME انجام شد، بهبود قابل ملاحظه در بیمارانی که استروئید با آنتی بیوتیک دریافت کردند (۳۲٪) در مقابل بیمارانی که هیچ دارویی دریافت نکردند (۲٪) مشاهده شد. آنها ترکیب این دو دارو را قبل از اقدام به جراحی توصیه کردند.

Schwartz و همکارانش میزان بهبود ۷۰٪ در درمان ۴۱ کودک بعد از ۷ روز درمان با پردنیزولون را گزارش کردند (۱). در آخرین مطالعه ای که در این زمینه انجام شد Mandel و همکارانش (۲۰۰۰) مطالعه ای را به صورت کار آزمایشی بالینی شاهددار و به صورت دو سوکور انجام دادند. تعداد کودکان مورد مطالعه ۱۱۴ نفر و سن آنها بین ۹ تا ۱۲ سال بود. در این مطالعه میزان بهبود در گروه دریافت کننده پردنیزولون با آنتی بیوتیک ۱۷٪ بیشتر از گروهی بود که تنها آنتی بیوتیک دریافت کردند (۱).

در مطالعه Lambert (۱۹۸۶) که به صورت آینده نگر و دو سوکور بر روی ۶۰ بیمار انجام شد هیچ تفاوتی بین گروه دریافت کننده استروئید و گروه دریافت کننده دارونما مشاهده نشد.

Jones و Mackin (۱۹۸۵) مطالعه ای را بر روی استروئیدها انجام دادند و چون هیچ اثری از استروئیدها مشاهده نکردند مطالعه را قبل از کامل شدن آن پایان دادند.

همانطور که قبلاً ذکر شد اثر آنتی بیوتیکها در درمان COME ثابت شده است. و به نظر می رسد که ترکیب استروئید با آنتی بیوتیک یک درمان منطقی برای COME باشد. به همین علت در اغلب مطالعات انجام شده همراه با پردنیزولون آنتی بیوتیک نیز به بیمار داده شده است. اغلب محققان به این نکته اشاره دارند که درمان با استروئید خوراکی فعلاً در حد مطالعه بوده و جهت استفاده معمول از این دارو بررسی های بیشتر لازم می باشد.

اعمال جراحی برای COME حجم زیادی از عملهای جراحی را در کودکان تشکیل می دهد. مثلاً در آمریکا گذاشتن VT، بعد از ختنه شایعترین عمل جراحی کودکان می باشد (۱). این جراحیها علاوه بر عوارض (جراحی و هوشبری) به علت شیوع بالای COME هزینه های سنگینی را نیز در پی دارد. با توجه به این مسئله امروزه سعی می شود که با ابداع روش های دارویی جدید از تعداد این اعمال جراحی کاسته شود.

از درمان های دارویی که برای COME به کار رفته است می توان به آنتی هیستامین و ضد احتقانها اشاره کرد که در مطالعات مختلف اثری بیش از دارونما نداشته است (۳، ۲ و ۴) در ۳۰-۵۰٪ موارد COME، از کشت ترشحات گوش میانی باکتری های مختلف پیدا شده است و مفید بودن آنتی بیوتیکها در این بیماری به اثبات رسیده است (۳). در هر حال میزان علاج (Cure rate) با آنتی بیوتیکها کم است (۱). استروئیدها مهمترین داروهائی هستند که بعد از آنتی بیوتیکها به صورت مطالعاتی در این بیماری به کار می رود. اشکال مختلف این داروها به صورت خوراکی، قطره داخل بینی و یا اسپری داخل بینی استفاده می شود. به نظر می رسد اثر استروئیدها در این بیماری بیشتر ناشی از خاصیت ضد التهابی این داروها می باشد.

در مورد اثر استروئیدهای خوراکی در درمان COME اختلاف نظر وجود دارد. و از مطالعات مختلف که در این زمینه انجام شده است نتایج متفاوت حاصل شده است در یک متاآنالیز که توسط روزنفیلد (Rosenfeld) در سال ۱۹۹۱ انجام شد نتایج حاصل از ۶ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. این متاآنالیز شامل ۲۶۴ کودک بود. بعد از ۱۴-۷ روز درمان با استروئید میزان بهبود در گروه دریافت کننده استروئید ۶۳٪ برابر گروهی بود که استروئید دریافت نکرده بودند (۵).

C ایجاد می‌شد عدم بهبود اطلاق می‌شد. آزمون به کار رفته برای مقایسه تست دقیق فیشر (Fisher Exact Test) بود.

نتایج

نتایج حاصل از مطالعه در جدول زیر نشان داده شده است.

جدول ۱: نتایج حاصل از مطالعه بر حسب سن و جنس و بهبود بیماری

p	گروه دوم (آموکسی سیلین + پردنیزولون) N=۴۰	گروه اول (آموکسی سیلین) N=۴۰	گروه‌ها متغیرها
N.S	۷/۶۵±۱/۶۹	۷/۲±۱/۸۸	میانگین سن (سال)
N.S	٪۴۷/۵	٪۵۲/۵	پسر(٪)
N.S	٪۵۲/۵	٪۴۷/۵	دختر(٪)
S	(٪۲۷/۵)۱۱	(٪۵)۲	بهبود (تعداد/٪)

بحث و نتیجه گیری

با توجه به شیوع COME در اطفال مطالعات متعدد انجام می‌شود تا روش‌های درمان دارویی جدید برای COME پیدا شود. در مطالعه حاضر گروهی از بیماران که پردنیزولون همراه با آموکسی سیلین دریافت کردند کبرابر بیشتر از گروه دریافت کننده آموکسی سیلین، بهبود یافتند. (۲۷/۵٪ در مقابل ۵٪). مطالعه حاضر تاییدکننده متآنالیز انجام شده توسط Rosenfeld می‌باشد که میزان بهبود ۳/۶ برابر را برای گروه دریافت کننده استروئید گزارش کرده است (۵).

مطالعه حاضر تایید کننده نتایج مطالعات انجام شده توسط Schwartz (۱)، Podoshin (۶) و Mandel (۱) می‌باشد که نتایج مفیدی از استروئیدها گزارش کرده اند و در تضاد با مطالعات انجام شده توسط Lambert و Mackin و Jones (1) می‌باشد که هیچ اثر مفیدی را از استروئیدها گزارش نکرده‌اند. اختلاف قابل توجهی که در مطالعه حاضر با سایر مطالعات وجود دارد از نظر میزان بهبود بیماران می‌باشد. در

مطالعه حاضر نیز بدین منظور انجام شده است. در صورتی که در آینده اثر استروئید، در درمان COME ثابت شود هزینه های زیادی که ناشی از عمل جراحی این بیماران می‌باشد صرفه جویی شده و از مورتالیتی (میرایی) و موربیدیتی (بیمارزائی) مربوط به عمل جراحی و هوشبری جلوگیری خواهد شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی شاهددار دو سوکور انجام شد با توجه به مطالعات قبلی تعداد بیماران برای این مطالعه ۸۰ نفر تعیین شد. شرایط ورود در مطالعه عبارت بودند از: ۱- داشتن تمپتومتتری تیپ B در هر دو گوش؛ ۲- سن ۱۰-۴ سال؛ ۳- عدم وجود آنومالی های کرانیوفاسیال مانند شکاف کام؛ ۴- عدم وجود سابقه آلرژی دستگاه تنفسی فوقانی. از پزشک درمانگاه گوش، گلو و بینی بیمارستان امیرالمومنین خواسته شد که بیماران دارای شرایط فوق را جهت مطالعه معرفی کند. این پزشک از نوع مطالعه آگاهی نداشت به بیماران معرفی شده از درمانگاه در مورد نوع مطالعه توضیح داده شد. بیماران که حاضر به قرار گرفتن در مطالعه شده بودند به ترتیب مراجعه از ۱ تا ۸۰ مورد شماره گذاری شدند. به بیمارانی که شماره زوج می گرفتند آموکسی سیلین با دوز ۵۰ mg/kg داده می‌شد (گروه ۱). به بیمارانی که شماره فرد می گرفتند علاوه بر آموکسی سیلین با دوز ۵۰ mg/kg پردنیزولون خوراکی با دوز ۰/۵ mg/kg داده می‌شد (گروه ۲). درمان‌ها در هر دو گروه مدت ۱۴ روز ادامه یافت و در گروه ۲ از روز هفتم مقدار پردنیزولون بتدریج کم شد. در روز چهاردهم مجدداً از بیماران تمپتومتتری به عمل می‌آمد. این کار توسط شنوائی سنجی که از گروه مطالعه آگاهی نداشت، انجام می‌شد. در صورتی که بعد از درمان در هر دو گوش تیپ A ایجاد می‌شد، بهبود و در صورتی که در هر کدام از گوشها تیپ B باقیمانده و یا تیپ

یادآوری می‌شود که مانند اغلب مطالعات انجام شده (۱) عارضه قابل توجهی از درمان با ترکیب استروئید و آنتی بیوتیک مشاهده نشد و تنها ۲ بیمار از ۴۰ بیمار درد مختصر اپی‌گاستر را بعد از مصرف دارو به صورت موقت ذکر کردند. اغلب محققان عقیده دارند که استروئیدها، هم در درمان بیمارانی که آلرژی دستگاه تنفسی فوقانی را دارند و هم در بیمارانی که آن را ندارند، موثر می‌باشد (۱). در مطالعه حاضر نیز این عقیده مورد نظر است چون بیمارانی که آلرژی دستگاه تنفسی فوقانی را داشتند از مطالعه حذف شدند. مطالعه حاضر مانند اکثر مطالعات قبلی تایید کننده اثر استروئیدها همراه با آنتی بیوتیک‌ها در درمان COME می‌باشد ولی با توجه به عوارض بالقوه استروئیدها تا زمانی که مطالعات بیشتر جهت روشن کردن ابعاد مختلف این درمان انجام نشده است، استفاده معمول از آن توصیه نمی‌شود. از جمله مسائلی که در مطالعات بعدی باید روشن شود حداقل مقدار داروی مورد لزوم و زمان شروع دارو می‌باشد.

اغلب مطالعات انجام شده، میزان بهبود بالاتری هم در گروه دریافت کننده استروئید با آنتی بیوتیک و هم در گروه دریافت کننده آنتی بیوتیک گزارش شده است میزان بهبود ۶۰٪-۳۰٪ در مطالعات مختلف برای گروه دریافت کننده استروئید با آنتی بیوتیک ذکر شده است (۱). این تفاوت به نظر می‌رسد که به طور عمد ناشی از عدم تشخیص زودرس بیماری می‌باشد. اغلب بیماران مراجعه کننده به این مرکز برای مدت‌ها بیماری را داشته‌اند و گاهی این زمان به بیش از ۲-۱ سال می‌رسید. در حالی که در سایر مطالعات بیماران زودتر تشخیص داده شده و تحت درمان قرار گرفته‌اند. بنابراین اختلاف در میزان بهبود می‌تواند به علت قرار گرفتن موارد مقاوم بیماری در این مطالعه باشد علل دیگر نیز می‌توانند در این مورد موثر باشند که از جمله این علل می‌توان به عدم مصرف صحیح دارو، کم بودن دوز دارو و تاثیر داروها (هم آموکسی سیلین و هم پردنیزولون ساخت ایران بود) اشاره کرد.

منابع

1. Bluestone CD: Otitis Media In Infants and Children. 3rd ed. Philadelphia: W B Saunders, 2001: 1-250.
2. Maw A R. Atitis Media with Effusion. In: Kerr A G. Brown's. Otolaryngology. 6th ed. Butterworth: Heinmann, 1997: 6/7/1 - 6/7/23.
3. Gates GA: Acute Otitis Media with Effusion. in: Cumings CW, Fredrickson JM, Karker L A. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 1998: 461-77.
4. Michael M, Paparellas MO: Otitis Media with Effusion. In: Paparella Otolaryngology. 3 rd ed. Philadelphia: W B Saunders, 1991: 1317-1392.
5. Richard M. RM, Mandel EM, Bluestone CD. Systemic Steroides for Otitis Media with Effusion in Children. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1991; 117: 984-90.
6. Podoshin L, Fradis M, Ben Dy: The Efficacy of Oral Steroids in The Treatment of Persistent Otitis Media with Effusion. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1990: 116: 1404-6.
7. Rosenfeld RM: Nonsurgical Management of Surgical Otitis Media with Effusion. J Laryngol Otol 1995: 109: 811-6.
8. Lambert PR: Oral Steroid for Chronic Middle Ear Effusion. Otolaryngol Head and Neck Surg 1986: 95: 193-9.

Effect of Adding Oral Steroids to Antibiotics in Treatment of Chronic Otitis Media with Effusion

Gerami H., Sobhani AR., Keifari A.

Abstract

Introduction: Chronic otitis media with effusion (COME) is one of the most common diseases in otolaryngology. The most important complication of COME is development delay of cognitive and linguistic skills due to hearing loss.

Treatment of COME is both surgical and medical. Because of the high cost of operation and its complications, many studies have been done to replace it with medical therapy. Oral steroids are one of the most important drugs which are studied for treatment of COME.

Objectives: Purpose of present study was to examine the effect of adding oral steroids to antibiotics in treatment of otitis media with effusion.

Materials and Methods: The study was carried out as double-blind controlled clinical trials and eighty cases of 4 - 10 years old patients who had type B tympanometry in both ears were divided into two equal groups. Forty patients received only Amoxicillin (Group 1) and the remaining received Amoxicillin with prednisolone. (Group2) Tympanometry was repeated after two weeks. Type A tympanometry in both ears was supposed as improvement and the other form indicated no improvement.

Results: In Group (1) only 2 out of 40 patients (5%) and in Group (2) 11 out of 40 patients (27.5%) were improved. There was a statistically difference in improvement between the two groups, (P=0/013) which was greater in group 2.

Conclusion: The results of this study confirmed previous studies and showed that the combination of steroids with Antibiotics has a greater efficacy than antibiotics alone. At the same time, because of steroids' potential adverse effects, their routine use is not advocated until greater studies will carried out.

Key words: Acoustic Impedance Tests/ Antibiotics/ Otitis Media with Effusion/ Stereoids